

## METHOD FOR PRODUCING COSMETIC OR PHARMACEUTICAL FORMULATIONS BY MEANS OF A MICROMIXTURE DIRECTLY BEFORE USE

**Patent number:** WO0054735

**Publication date:** 2000-09-21

**Inventor:** ZUR LAGE JUTTA (DE); DRILLER HANS-JUERGEN (DE); BUENGER JOACHIM (DE); WAGNER ANNETTE (DE)

**Applicant:** MERCK PATENT GMBH (DE); ZUR LAGE JUTTA (DE); DRILLER HANS JUERGEN (DE); BUENGER JOACHIM (DE); WAGNER ANNETTE (DE)

**Classification:**

- **International:** A61K7/00; A61K31/00

- **European:** A61K8/06C; A61K8/06F; A61K9/06; A61K9/08; B01F13/00M

**Application number:** WO2000EP01974 20000307

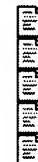
**Priority number(s):** DE19991011777 19990317

**Also published as:**



EP1161221 (A1)  
DE19911777 (A1)  
CA2367391 (A1)  
AU768399 (B2)

**Cited documents:**



DE19511603  
DE19611270  
EP0202359  
EP0564672  
EP0704199

[Report a data error here](#)

### Abstract of WO0054735

The present invention relates to a method for producing cosmetic or pharmaceutical formulations directly before use. Two or more liquid components from separate storage chambers are intimately mixed together by feeding the liquid components through a micromixer. The invention also relates to the lotions, emulsions, gels, cremes and solutions for cosmetic use or, provided that corresponding pharmaceutical active substances are incorporated, for the produced pharmaceutical formulations, whereby the lotions, emulsions, gels, cremes and solutions are produced by the inventive method.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  A61K 7/00, 31/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/54735  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. September 2000 (21.09.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01974</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 7. März 2000 (07.03.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 11 777.2 17. März 1999 (17.03.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ZUR LAGE, Jutta [DE/DE]; Kaupstrasse 11, D-64289 Darmstadt (DE). DRILLER, Hans-Jürgen [DE/DE]; Santo-Tirso-Ring 71, D-64823 Gross-Umstadt (DE). BÜNGER, Joachim [DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Strasse 181, D-64823 Gross-Umstadt Heubach (DE). WAGNER, Annette [DE/DE]; Adolf-Leweke-Strasse 10E, D-60435 Frankfurt (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING COSMETIC OR PHARMACEUTICAL FORMULATIONS BY MEANS OF A MICROMIXTURE DIRECTLY BEFORE USE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOSMETISCHEN ODER PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNGEN DURCH MIKROMISCHUNG UNMITTELBAR VOR DER VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to a method for producing cosmetic or pharmaceutical formulations directly before use. Two or more liquid components from separate storage chambers are intimately mixed together by feeding the liquid components through a micromixer. The invention also relates to the lotions, emulsions, gels, cremes and solutions for cosmetic use or, provided that corresponding pharmaceutical active substances are incorporated, for the produced pharmaceutical formulations, whereby the lotions, emulsions, gels, cremes and solutions are produced by the inventive method.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, wobei zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander innig vermischt werden, indem die flüssigen Komponenten durch einen Mikromischer geführt werden. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die durch das erfundungsgemäße Verfahren hergestellten Lotionen, Emulsionen, Gele, Cremes und Lösungen entweder für die kosmetische Anwendung oder, sofern entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe eingearbeitet sind, die hergestellten pharmazeutische Formulierungen.</p>			

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Danemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOSMETISCHEM ODER PHARMAZEUTISCHEM FORMULIERUNGEN DURCH MIKROMISCHUNG UNMITTELBAR VOR DER VERWENDUNG

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, wobei zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander innig vermischt werden, indem die flüssigen Komponenten durch einen Mikromischer geführt werden. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Lotionen, Emulsionen, Gele, Cremes und Lösungen entweder für die kosmetische Anwendung oder, sofern entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe eingearbeitet sind, die hergestellten pharmazeutischen Formulierungen.

10 15 Zur Herstellung kosmetischer Produkte werden verschiedene Verfahren angewendet, mehrere Stoffe möglichst innig zu vermischen. Je nach der erforderlichen Mischintensität werden ein oder mehrere Verfahren der Stoffvereinigung eingesetzt, die nacheinander oder parallel ablaufen können.

20 25 An sich sind in der chemischen Verfahrenstechnik unter Mischen Grundoperationen zu verstehen, die der weitestgehenden Homogenisierung von Stoffen dienen. Es sollen Stoffströme so vereinigt werden, daß in Teilvolumina der entstehenden Mischung eine möglichst gleichmäßige Zusammensetzung der einzelnen Komponenten gegeben ist.

30 Eine Spezialform des Mischens stellt das Homogenisieren dar. Hierunter ist ein Vermischen von an sich nicht ineinander mischbaren Phasen zu verstehen. Unter Homogenisieren versteht man demnach ein Verändern des Verteilungszustands und der Teilchengröße der inneren Phase von Emulsionen und Suspensionen, so daß mikroskopisch betrachtet ein homogenes System entsteht und sich die verteilte Phase ohne Einwirkung äußerer Kräfte nicht absetzt oder aufrahmt.

35 Unter Dispergieren ist ein Vermischen eines aus zwei (oder mehreren) Phasen bestehenden Stoffsystems zu verstehen, bei dem ein Stoff (disperse Phasen) in einem anderen (Dispersionsmittel) in feinster Form ver-

teilt (dispergiert) wird. Sowohl die Teilchen der dispersen Phase als auch das Dispersionsmittel können fest, flüssig oder gasförmig sein. Beispiele für Dispersionen sind Aerosole, Emulsionen, Suspensionen und Kolloide.

5 Eine andere in der Kosmetikherstellung übliche Art des Vermischens besteht im Emulgieren. Darunter ist ein Vermischen von zwei nicht oder nur wenig ineinander löslichen Flüssigkeiten zu verstehen, von denen die eine in der anderen fein verteilt wird. Die äußere Phase bezeichnet man als die kontinuierliche Phase bzw. als Dispersionsmittel, die darin verteilte Flüssigkeit als die innere, diskontinuierliche oder disperse Phase. Kosmetische Emulsionen bestehen meistens aus einer wässrigen polaren Phase und einer unpolaren Ölphase.

10 15 Unter Suspendieren wiederum ist das Verteilen sehr kleiner, jedoch nicht molekularer Teilchen eines festen Stoffes in einer Flüssigkeit zu verstehen. Suspensionen sind wie Emulsionen meist optisch trüb und neigen dazu, sich unter Einfluß der Schwerkraft abzusetzen.

20 25 Emulgierprozesse erfolgen üblicherweise nach folgendem Schema: Es werden zwei ineinander unlösliche Stoffe, nämlich Fett und Wasser, vermischt. Um eine haltbaren Emulsion zu erhalten, müssen Fett- und Wasserphase mechanisch unter 10 µm zerkleinert und anschließend mit Hilfe eines Emulgators stabilisiert werden. Normalerweise werden Öl- und Fettphase getrennt vorgelegt, auf 50 - 70 °C erwärmt und anschließend voremulgiert. Alle wasserlöslichen Stoffe befinden sich dabei in der Wasserphase, alle fettlöslichen in der Fettphase.

30 Die nach dem Hot/Hot-Prozeß (beide Phasen werden getrennt auf 50-70°C erwärmt) hergestellte Voremulsion wird vor der Zugabe von Parfümöl und Farbstoff bis auf Zimmertemperatur abgekühlt und anschließend nachemulgiert.

In einigen Fällen der Emulsionsherstellung kann von einer 20 - 30 °C warmen Wasserphase ausgegangen werden. Bei diesem Hot/Cold-Prozeß kann auf kühlen vor der Parfümöl- und Farbstoffzugabe verzichtet werden.

35 Handelt es sich bei der Fettphase um ein bei Zimmertemperatur dünnflüssiges Öl, so können beide Phasen mit einer Temperatur von 20-30°C

vorgelegt und emulgiert werden (Cold/Cold-Prozeß). (aus: W. Umbach, "Kosmetik", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995)

Bei der Herstellung von Emulsionen, Suspensionen und Dispersionen, die an den Endverbraucher abgegeben werden, ist es wünschenswert, über einen längeren Zeitraum stabile Produkte zu erhalten, die nicht zum Entmischen neigen und worin gleichzeitig die hinzugefügten Wirkstoffe ihre Aktivität beibehalten. Die Stabilität der Mischungen wird in herkömmlichen Produkten durch die Zugabe von Additiven, wie z. B. Emulgatoren, Tensiden oder dergleichen erzielt. Um eine Zersetzung der Inhaltsstoffe zu verhindern und eine Abnahme der Aktivität von enthaltenen Wirkstoffen zu unterbinden, werden z. B. Oxidationsstabilisatoren, Radikalfänger, Bakterizide und andere Zusätze hinzugefügt. Verschiedene dieser Zusätze können bei empfindlichen Anwendern zu Reizungen oder Allergien führen.

Zur Stabilisierung von Wirkstoffen wird daher in vielen Fällen nicht der Wirkstoff selbst sondern eines seiner stabileren Derivate verwendet, welches sich dann am Wirkort zersetzt und den Wirkstoff freisetzt. Dieses ist natürlich mit dem Problem behaftet, daß bei gegebenenfalls vorgeschalteten erforderlichen Transport- oder Stoffwechselvorgängen das Derivat sich anders verhält als der eigentliche Wirkstoff.

Ein weiteres Problem bei der Herstellung der oben aufgeführten Mischungen ist die homogene Vermischung der Einzelsubstanzen in jedem Volumenelement der gesamten Mischung.

Zur Herstellung kosmetischer Formulierungen werden häufig einfache Rührgefäße mit verschiedenen Rührertypen verwendet. In den Rührgefäßen treten je nach Rührertyp (z.B. Anker-, Propeller-, Schrägblatt-, Scheiben-, EKATO-MIG-Rührer, EKATO-Mizerscheibe) abhängig vom Ort im Rührgefäß unterschiedliche Scherkräfte auf. Gleches gilt für die Temperaturverteilung und den Energieeintrag in die Formulierung, so daß im Ansatzgefäß Scherkräfte, Temperatur und eingebrachte Energie nicht „gleichmäßig“ verteilt sind und so der Aufbau der resultierende Formulierung nachteilig beeinflußt wird. Konkret heißt dieses, daß beispielsweise Emulsionen entstehen können, in denen die emulgierte Phase sehr unter-

schiedliche Teilchengrößen aufweist, bzw. in einem hergestellten Produkt die Wirkstoffverteilung ungleichmäßig ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch vermischt Produkte erhalten werden, die in der gesamten Mischung eine homogene Verteilung aller enthaltenen Komponenten und gleichzeitig eine homogene Verteilung der Teilchen- oder Tröpfchengröße aufweisen. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen zur Verfügung zu stellen, wodurch die Verwendung von Emulgatoren, Tensiden, Stabilisatoren, Oxidationsstabilisatoren, Radikalfängern, Bakteriziden und anderen Zusätzen eingeschränkt werden kann, bzw. wodurch im Idealfall auf ihre Verwendung ganz verzichtet werden kann. Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen erst unmittelbar vor ihrer Anwendung in sehr kleinen Mengen hergestellt werden können.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können aus getrennten Vorratskammern zwei oder mehrere Komponenten, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen Mikromischer geführt werden.

Das Vermischen kann erfolgen, indem die Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form durch einen temperierten Mikromischer geführt werden und falls erforderlich zum Erkalten nachgerührt werden.

Die Durchführung des Verfahrens zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar

vor der Verwendung kann erfolgen, indem eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) aus getrennten Vorratskammern durch einen Mikromischer geführt werden, wobei sie miteinander vermischt werden.

5

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt auch durch ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Fettphase, bestehend aus einem oder mehreren natürlichen, 10 synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) und einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Fett(en), in einer Vorratskammer durch Erwärmen verflüssigt wird, und diese flüssige Fettphase mit einer oder mehreren flüssigen Komponente(n) und gegebenenfalls mit einer weiteren Ölphase vermischt wird, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

15

In einer besonderen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils 20 in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle des Mikromischers unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.

25

Erfindungsgemäß ist es auch möglich, die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, zu fördern, die Komponenten in den Mikromischer zu leiten und durch die Kanäle des Mikromischers aufgrund des sich aufbauenden 30 Drucks unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion zu drücken.

35

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe erfolgt weiterhin durch ein Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, indem eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einer Komponente, welche liposomenbildende Inhaltsstoffe

enthält, aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer unter Bildung der gewünschten Liposomen geführt werden. Dieses kann erfolgen, nachdem eine oder mehrere der zu vermischenden Komponente(n) vor der Herstellung der Formulierung erwärmt worden ist (sind). Dieses Verfahren kann in der Weise durchgeführt werden, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt werden und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

Insbesondere können die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern gefördert und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden. Aufgrund des aus den Vorratskammern herrührenden Drucks wird im Mikromischer ein ausreichender Druck aufgebaut, durch den die Komponenten durch die Kanäle unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.

Die Lösung der vorliegenden Aufgabe erfolgt auch durch Lotionen oder Lösung, Emulsionen, Gele und Cremes, welche durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellt werden können.

Für bestimmte Formulierungen ist die gleichmäßige Durchmischung, eine konstante Temperatur und ein gleichmäßiger Energieeintrag bereits im Mikrobereich wichtig.

Es wurde nun gefunden, daß durch den Einsatz von Mikromischern die Herstellung von Mischungen in Form von Emulsionen, Suspensionen und Dispersionen, Lotionen, Lösungen Gelen und Cremes möglich ist, in denen alle Inhaltsstoffe auch in kleinsten Volumenteilen gleich verteilt sind. Im Gegensatz zu einem großvolumigen Rührkessel ist die Herstellung dieser Mischungen unter gleichmäßigen Temperaturbedingungen auch im Mikrobereich möglich, da sich in den dünnen, gegebenenfalls laminatartigen Ka-

nälen kein Temperaturgefälle ausbildet, insbesondere wenn der Mikromischer temperierbar ausgestaltet ist. Weiterhin ist der Energieeintrag in jedem, d. h. auch im kleinsten Volumanteil, gleich. Es wurde auch gefunden, daß Emulsionen mit einer wesentlich homogeneren Tröpfchengrößenverteilung hergestellt werden können als in einem Rührgefäß. Aufgrund der multiplen Scherbedingungen der kommunizierenden Kanäle im Mikromischer werden zwangsläufig Tröpfchengrößen im Mikrobereich vorgegeben, so daß Mikroemulsionen erhalten werden, die in einem Rührgefäß nur sehr aufwendig hergestellt werden könnten. Die Verwendung eines Mikromischers eignet sich daher zur Herstellung sehr feiner homogener Formulierungen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind Mikromischer, dazugehörende An- und Verschlußsysteme geeignet, die in den Patentanmeldungen DE 1 95 11 603, DE 1 97 46 583, DE 1 97 46 584, DE 19746585 und DE 1 98 54 096 beschrieben sind, sowie dem sich Fachmann sich daraus ergebenden Ausgestaltungen. Geeignete Mikromischer können aus geeigneten metallischen, keramischen, polymeren Werkstoffen oder aus Silicium bestehen.

Problematische Formulierungen sind im W/O-Bereich Emulsionen insbesondere solche mit hohen Gehalten an pflanzlichen Triglyceriden. Emulsionen ohne stabilisierende Wachse zeichnen sich häufig durch ungenügende Langzeitviskositätskonstanz aus und O/W-Lotionen sind generell schwieriger zu stabilisieren als Cremes. Diese Emulsionen lassen sich daher besonders gut herstellen unter Verwendung von Mikromischern. Von besonderem Vorteil ist hierbei, daß durch Verwendung von Mikromischern besonders geringe Mengen hergestellt werden können, die vorteilhafter Weise *in situ*, d. h. direkt vor der Verwendung hergestellt werden können.

Mikroemulsionen sind dann thermodynamisch stabil, wenn sie aufgrund extrem geringer Grenzflächenenergie spontan entstehen, das heißt, ohne Zufuhr von äußerer mechanischer Energie. Die Tröpfchendurchmesser sind wesentlich geringer als bei Makroemulsionen, sie liegen im Bereich von 10-30 nm (Nanometer), das bedeutet unterhalb der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes. Mikroemulsionen sind daher kolloid-disperse, optisch

transparente Systeme. Nach POHLER sind zur Formulierung von Mikroemulsionen bestimmte Konzentrationsbereiche der Öl- und der Was- serphase sowie der Emulgatoren und Hilfsstoffe einzuhalten:

5 Tenside (meist Niotenside) 15 - 40%

Mineralöl bzw. Pflanzenöl 5 - 25%

Polyalkohole 0 - 20%

10 Wasser 35 - 65%

Durch den Einsatz von Mikromischern zur Herstellung von Mikroemulsionen ist es möglich, den Einsatz von Tensiden erheblich zu reduzieren, so daß die Verträglichkeit für besonders empfindliche Hauttypen wesentlich erhöht werden kann. Stabile Mikroemulsionen lassen sich bereits bei 15 Verwendung von weniger als 10 Gew.-% Tensiden herstellen.

Üblicherweise sind die wichtigsten Anforderungen an Emulgiergeräte ausreichende und insbesondere variable Emulgierleistung, genügend Scher- bzw. Schlag- und Prallkräfte, Ausstattung für eine gleichmäßige Bearbeitung des Ansatzes, Vakuumvorrichtung, Heizung und Kühlung (14). Diese 20 Probleme lassen sich erfindungsgemäß in einfacher Weise durch den Einsatz von geeigneten Mikromischern lösen, die einen gezielten Energieeintrag in jedem Volumenelement gewährleisten und in denen unter Einwirkung intensiver Scherkräfte in den dünnen Kanälen eine intensive 25 Vermischung stattfindet.

Weiterhin ist es durch die Verwendung von Mikromischern möglich, sehr kleine Mengen der gewünschten kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung herzustellen. Dieses hat 30 den Vorteil, daß der Zusatz von Emulgatoren, Suspensions- und Disper- sionshilfen in Form von Tensiden und anderen Additiven wie z. B. Stabili- satoren sehr eingeschränkt werden kann bzw. auf ihre Verwendung ganz verzichtet werden kann. Es ist auf diese Weise auch möglich, über längere Zeit nicht miteinander in einer Formulierung verträgliche Wirkstoffe oder 35 Zusätze erst direkt vor der Verwendung miteinander zu vermischen. Wirk- stoffe, die in einer Formulierung nur in Form eines Derivats stabil sind,

können als solche in einer getrennten Formulierung vorgelegt werden und erst direkt vor der Verwendung der übrigen Mischung zugefügt werden. Auch können so vom Anwender je nach Wunsch zu kleinen Mengen einer Basismischung zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Zusätze zugefügt werden. Dieses kann sowohl für pharmazeutische als auch für kosmetische Formulierungen von Interesse sein, wenn zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Wirkstoffe appliziert werden sollen.

Zu einer kosmetischen Basisformulierung können für den Tag andere Zusätze hinzugefügt werden als für die Nacht. Zusätze für den Tag können beispielsweise UV-Filter sein, für die Nacht dagegen regenerierende Zusätze.

Zur Veranschaulichung und zum besseren Verständnis der vorliegenden Erfindung werden im folgenden Beispiele gegeben. Diese sind jedoch aufgrund der allgemeinen Gültigkeit des beschriebenen Erfindungsprinzips nicht geeignet, den Schutzbereich der vorliegenden Anmeldung nur auf diese Beispiele zu reduzieren. Weiterhin ist der Inhalt der zitierten Patentanmeldungen als Teil der Offenbarung der vorliegenden Erfindung der vorliegenden Beschreibung anzusehen.

### Beispiel 1

#### Hand & Nagel Creme

	Rohstoff	INCI	% W/W
25	A Paraffin (Art.-Nr. 107162)	(1) Mineral Oil	2,00
	Arlamol HD	(2) Isohexadecane	2,00
	Isopropylpalmitat	(3) Isopropyl Palmitate	3,00
	Sojaöl	(4) Glycine Soja	0,50
30	Mirasil DM 350	(5) Dimethicone	1,00
	Lanette O	(3) Cetearyl Alcohol	1,00
	Span 60	(2) Sorbitan Stearate	1,50
	Montanov 68	(6) Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	4,00
	(-)- $\alpha$ -Bisabolol (Art.-Nr.130170)	(1) Bisabolol	0,30

	<b>B</b> Demin. Wasser	Aqua	ad 100
	Glycerin, 87% ig (Art.-Nr.104091)	(1) Glycerin	10,00
5	D-Panthenol (D+)-Biotin (Art.-Nr.130220)	(7) Panthenol (1) Biotin	0,50 0,05
	(gegebenenfalls) Konservierungsmittel		q.s.
10	<b>C</b> Rhodicare S	(5) Xanthan Gum	0,30
	Gegebenenfalls:		
	<b>D</b> Parfüm Bianca	(8) Parfum	0,20
	Herstellung:		
15	Die Phasen A, B und C werden jeweils getrennt in einem Vorratsbehälter vor- gelegt und auf 75°C erhitzt. Die somit flüssigen Phasen B und C werden aus den Vorratsbehältern gepumpt und durch einen auf 75 °C temperierten Mikro- mischer geführt und vermischt. Die aus dem Mikromischer austretende Mi- schung wird anschließend mit Phase A durch einen auf 75 °C temperierten Mi- kromischer gepumpt und homogenisiert. Die erhaltene Emulsion wird in einem 20 Vorratsbehälter gesammelt und unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von ca. 35°C kann gegebenenfalls das Parfum zugegeben werden.		

Bemerkungen:

25 pH<sub>25°C</sub>-Wert: 5,5  
Viskosität: 43000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 upm, Helipath) bei 25°C  
0,05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Art.-Nr. 130173);  
0,15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Art.-Nr. 13 0174),  
0,30% Germall 115 (ISP, Frechen)

30 Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
- (2) ICI Surfactants, Essen
- (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
- 35 (4) Gustav Hees, Stuttgart
- (5) Rhodia, Frankfurt

- (6) Seppic, Frankreich
- (7) BASF, Ludwigshafen
- (8) H&R, Holzminden

5

10

15

20

25

30

35

Beispiel 2

## W/O Körperpflegemilch (KALT-HERSTELLUNG)

5	A. ARLACEL 780	5.0 %
	Paraffinöl dünnflüssig	10.0 %
	Miglyol 812	4.0 %
	ARLAMOL HD	5.0 %
	ARLAMOL E	1.0 %
10	Parfüm (evtl.)	q.s.
	B. Glycerin	2.5 %
	ATLAS G-2330	1.5 %
	Mg SO <sub>4</sub>	0.5 %
	Demin. Wasser	70.5 %
15	Konservierung (evtl.)	q.s.

Herstellungsmethode:

Beide Phasen A und B werden jeweils getrennt in einem Vorratsbehälter vorgelegt. Nach dem Durchmischen, was entweder durch Rühren oder in kleinen Gefäßen durch Schütteln erfolgen kann, werden die Phasen aus den Vorratsbehältern gepumpt und gemeinsam durch einen Mikromischer geführt, worin die Phasen intensiv vermischt werden. Die homogen vermischte Milch kann direkt verwendet werden.

Viskosität:

10 000 mPa s (Brookfield LVT Helipath, Spindel C, 6 upm, 1 Min.)

30 Bezugsquellen:

(1) ICI Surfactants

Beispiel 3

35 Sonnenschutzmilch (W/S) (Wasser in Silikon)

	<b>A</b> Eusolex 2292 (Art.-Nr. 5382)	(1)	2,00
	DC 1401	(2)	10,00
	DC 3225 C	(2)	10,00
	Dow Corning 344	(2)	10,00
5			q.s.
	<b>B</b> Eusolex 232 (Art.-Nr. 5372)	(1)	2,00
	Tris(hydroxymethyl)-	(1)	0,88
	aminomethan (Art.-Nr. 8386)		
10	Natriumchlorid (Art.-Nr. 6400)	(1)	2,00
	Glycerin (Art.-Nr. 4093)	(1)	5,00
	Konservierungsmittel (evtl.)		q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100,00

15 Herstellung:

In einem Vorratsgefäß wird zur Herstellung der Phase B Tris(hydroxymethyl)-aminomethan zur Neutralisierung von Eusolex 232 in Wasser gelöst und Eusolex 232 zugegeben. Nach vollständiger Lösung werden die restlichen Rohstoffe der Phase B zugegeben. In einem zweiten Vorratsgefäß werden die Komponenten Phase A vorgemischt.

Zur Herstellung der Sonnenschutzmilch werden die beiden Phasen zum Vermischen gemeinsam mit Hilfe einer Pumpe durch einen über dünne Anschlußrörchen angeschlossenen Mikromischer gepumpt.

25 Bemerkungen

Viskosität 22.800 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 10 Upm) bei 25 °C  
 Muster enthalten als Konservierungsmittel  
 30 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck Art.-Nr. 7427)  
 0,17 % Methyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz (Merck Art.-Nr. 6756)

35 Bezugsquellen:

- (1) E. Merck, Darmstadt
- (2) Dow Corning, Düsseldorf

Beispiel 4

## Transparente Mikroemulsion

	Handelsname	INCI	Gew.-%
5	Eumulgin B2	Ceteareth-20	19,5
	Cetiol RE	PEG-7 Glyceryl Cocoate	20.0
10	Uniphen P-23	Phenoxyethanol + Methyl-/Ethyl-/Propyl-/Butylparaben	0.3
	Mineralöl	Mineral Oil	5.0
	Glycerin	Glycerin	20.0
	Wasser, demin.	Water	35.2

## Herstellung:

15 1. Eumulgin B2, Cetiol HE, Uniphen P-23 und das Paraffinöl werden in einem Vorratsgefäß vorgelegt, unter Durchmischen geschmolzen und auf ca. 95°C-105°C erhitzt.

20 2. Wasser und das Glycerin werden zusammengegeben und ebenfalls auf ca. 95°C-100°C erwärmt. Die Wassermenge um 3% erhöhen.

25 3. Die Wasserphase und die Fettphase werden zur intensiven Durchmischung durch einen Mikromischer gepumpt. Das entstandene Mikroemulsionsgel zum Erkalten gerührt.

30 Alternativ ist es möglich, das Mikroemulsionsgel durch einen weiteren gekühlten Mikromischer zu führen, dessen auslaufenden Kanäle einen weiteren Querschnitt aufweisen, wodurch ein Verstopfen der Kanäle vermieden wird und die Bildung von Lufteinschlüssen im Gel unterbunden werden.

Bei einer Temperatur, bei der das Mikroemulsionsgel eben noch gießfähig ist, wird es in das Primärpackmittel abgefüllt.

Beispiel 5Sonnenschutzgel (Emulgator-frei)

SPF 3,21 UVA PF 2.5 (Sun protection factor, Diffey Methode)

			Gew.-%
5	A Eusolex 2292 (Art.-Nr. 105382)	(1)	1,000
	Luvitol EHO	(2)	9,000
	Dow Corning 200 (100 cs)	(3)	2,000
10	Antaron V-220	(4)	2,000
	Jojobaöl	(5)	5,000
	DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat	(1)	0,500
	(Art. Nr. 500952)		
15	B Tris(hydroxymethyl)-aminomethan	(1)	0,700
	(Art.-Nr. 108386)		
	Wasser, demineralisiert		14,300
20	C Pemulen TR-1	(6)	0,600
	Konservierungsmittel (evtl.)	(1)	q.s.
	Wasser, demineralisiert		ad 100, 000
	D Aloe Vera Gel 1: 10	(7)	1,000

## Herstellung:

25 Für Phase C das Pemulen TR-1 im Wasser homogen dispergieren, Konservierungsmittel hinzufügen und vorquellen. Phase B unter Homogenisieren in Phase C eintragen. Phase A unter Erhitzen lösen und langsam unter Homogenisieren zugeben. Bei 35°C Phase D zusetzen und nochmals homogenisieren.

30

Bemerkungen:

Viskosität 67.000 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 5 Upm) bei 25°C

PH<sub>25°C</sub> = 6,9

35 Als Konservierungsmittel kann 1,0 % Phenoxyethanol (Merck-Art.-Nr. 807291) hinzugefügt werden.

Bezugsquellen

5 (1) Merck KGaA, Darmstadt (2) BASF, Ludwigshafen  
(3) Dow Corning, Düsseldorf (4) GAF, Frechen  
(5) Henry Lamotte, Bremen (6) Goodrich, Neuss  
(7) Rahn, Maintal

Beispiel 6

In situ W/O/W super moisturising cream

10 Zusammensetzung:

W/W

**A.**

15 'Brij 721 2.0  
Brij 72 3.0  
Arlacel P135 0.5  
Arlamol E 5.0  
20 Arlamol HD 4.0  
Vitamin E Acetat 1.0  
Laurex CS 1.0  
Stearinsäure 1.5  
Mirasil DM 100 1,0

25 **B**  
1,2-Propylenglykol 4.0  
Allantoin 0,2  
Harnstoff 0.5  
30 Wasser 74.4

**C**

Germaben II 1.0

35 **D. (gegebenenfalls)**

Parfum L94-5770 0.1

Herstellung:

- 5 1. In getrennten Vorratsbehältern werden A und B auf eine Temperatur von 75°C erwärmt.
2. Bevor die Emulsion hergestellt wird, wird C zu B hinzugefügt.
- 10 3. Die Phasen A und B/C werden intensiv vermischt, indem sie durch einen auf 75 °C temperierten Mikromischer gepumpt werden.
4. Die entstandene Emulsion wird in einem Vorratsgefäß gesammelt.
5. Gegebenenfalls wird nach dem Abkühlen auf eine Temperatur unterhalb von 35°C D hinzugefügt.
- 15 6. Weiteres Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt unter leichtem Rühren.

Bemerkungen:

Viskosität 43.000 mPa.s (Brookfield LVT T-bar spindle, E, rpm 6, 1 min.)

Beispiel 7

W/O/W Face moisturiser  
(zweistufige Herstellung)

25 Zusammensetzung:

Primär-Emulsion W/O

% W/W

30 A. Arlacel 1M0	3.3
Arlacel 2064	3.0
Arlamol HD	15.0
Arlamol` M812	14.0
35 B. Wasser	63.7
Germaben II	1.0

## Sekundär-Emulsion W/O/W

A. Primär- Emulsion W/O 50.0

5 B. 'Arlatone 2121 5.0

Water 44.1

Keltrol 0.4

10 C. Germaben II 0.5

## Herstellung:

## Primär-Emulsion W/O

1. Langsam wird B zu A unter intensivem Rühren hinzugefügt.

15 2. Die erhaltene Mischung wird für weitere 5 Minuten homogenisiert..

## Sekundär-Emulsion W/O/W

1. Die unter B angegebene Zusammensetzung wird mit Ausnahme von Keltrol auf eine Temperatur von 80°C erwärmt. Keltrol wird unter Rühren bei konstanter Temperatur in der vorgelegten Zusammensetzung dispergiert.

20 Die beiden getrennt hergestellten Zusammensetzungen A und B werden wie oben beschrieben in einem Mikromischer vermischt.

25 2. In die auf eine Temperatur unterhalb von 40°C abgekühlte Emulsion wird C hinzugefügt.

3.. Unter leichtem Rühren wird auf Raumtemperatur abgekühlt..

## Bemerkungen::

30 Viskosität 16.000 mPa.s (Brookfield LVT, T- ) spindle D, rpm 6, min.)

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere flüssige Komponenten aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
2. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen dadurch gekennzeichnet, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen Mikromischer geführt werden.
3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehrere Komponenten aus getrennten Vorratskammern, gegebenenfalls nach Erwärmen, in flüssiger Form zum Vermischen durch einen temperierten Mikromischer geführt werden und nachgerührt werden.
4. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) aus getrennten Vorratskammern miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.
5. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Formulierungen in Form von Emulsionen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Fettphase, bestehend aus einem oder mehreren natürlichen, synthetischen oder semisynthetischen Öl(en) und einem oder mehreren bei Raumtemperatur festen Fett(en), in einer Vorratskammer durch Erwärmen verflüssigt wird, und diese flüssige Fettphase mit einer oder mehreren flüssigen Komponente(n) und gegebenenfalls mit einer weiteren Ölphase vermischt wird, indem sie durch einen Mikromischer geführt werden.

6. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.  
5
7. Verfahren gemäß der Ansprüche 1, 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den unter Druck stehenden Vorratskammern gepumpt, durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer Emulsion gedrückt werden.  
10
8. Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen unmittelbar vor der Verwendung, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere flüssige Komponente(n) mit einer Komponente, welche liposomenbildende Inhaltsstoffe enthält, aus getrennten Vorratskammern 20 miteinander vermischt werden, indem sie durch einen Mikromischer unter Bildung der gewünschten Liposomen geführt werden.
9. Verfahren zur Herstellung von liposomenhaltigen Formulierungen gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der zu vermischenden Komponente(n) vor der Herstellung der Formulierung erwärmt wird (werden).  
25
10. Verfahren gemäß der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus den Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.  
30  
35

11. Verfahren gemäß der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermischenden Komponenten aus unter Druck stehenden Vorratskammern gepumpt und durch sich anschließende dünne Röhrchen, welche jeweils in einem Kanal eines Mikromischer enden, in den Mikromischer geleitet werden und aufgrund des durch das Pumpen sich aufbauenden Drucks durch die Kanäle der Mikromischer unter intensiver Vermischung und Bildung einer liposomenhaltigen Formulierung gedrückt werden.
12. Lotion oder Lösung, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.
13. Emulsion, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.
14. Gel, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.
15. Creme, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11.

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01974

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K7/00 A61K31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 11 603 A (SCHWESINGER ET AL.) 2 October 1996 (1996-10-02) cited in the application ---	
A	DE 196 11 270 A (GESIM) 25 September 1997 (1997-09-25) ---	
A	EP 0 202 359 A (SCHÄFFER) 26 November 1986 (1986-11-26) figures 1,4-6 ---	
A	EP 0 564 672 B (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 19 June 1996 (1996-06-19) claims 1,2 ---	
A	EP 0 704 199 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 3 April 1996 (1996-04-03) abstract; figure 1 ---	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>a</sup> Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 July 2000	14/07/2000
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Alvarez Alvarez, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat'l Application No

PCT/EP 00/01974

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
DE 19511603	A	02-10-1996	WO	9630113 A	03-10-1996
			EP	0879083 A	25-11-1998
			US	5904424 A	18-05-1999
DE 19611270	A	25-09-1997	NONE		
EP 202359	A	26-11-1986	US	4687663 A	18-08-1987
			AU	580076 B	22-12-1988
			BR	8503355 A	09-12-1986
			CA	1257545 A	18-07-1989
			DE	3587725 D	24-02-1994
			DE	3587725 T	28-04-1994
			GR	860726 A	21-03-1986
			JP	1463004 C	28-10-1988
			JP	61271214 A	01-12-1986
			JP	63007522 B	17-02-1988
			US	4983379 A	08-01-1991
			ZA	8505018 A	26-02-1986
			US	4849213 A	18-07-1989
EP 564672	B	13-10-1993	EP	0564672 A	13-10-1993
			AT	139451 T	15-07-1996
			DE	59206619 D	25-07-1996
			WO	9319792 A	14-10-1993
			JP	6507822 T	08-09-1994
			US	5827820 A	27-10-1998
EP 704199	A	03-04-1996	CA	2165209 A	02-11-1995
			CN	1128946 A	14-08-1996
			WO	9528906 A	02-11-1995
			JP	8000709 A	09-01-1996
			US	5728681 A	17-03-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. als Aktenzeichen

PCT/EP 00/01974

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K7/00 A61K31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 11 603 A (SCHWESINGER ET AL.) 2. Oktober 1996 (1996-10-02) in der Anmeldung erwähnt ----	
A	DE 196 11 270 A (GESIM) 25. September 1997 (1997-09-25) ----	
A	EP 0 202 359 A (SCHÄFFER) 26. November 1986 (1986-11-26) Abbildungen 1,4-6 ----	
A	EP 0 564 672 B (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 19. Juni 1996 (1996-06-19) Ansprüche 1,2 ----	
A	EP 0 704 199 A (THE GREEN CROSS CORPORATION) 3. April 1996 (1996-04-03) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

6. Juli 2000

14/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alvarez Alvarez, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 00/01974

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19511603 A	02-10-1996	WO	9630113 A	03-10-1996
		EP	0879083 A	25-11-1998
		US	5904424 A	18-05-1999
DE 19611270 A	25-09-1997	KEINE		
EP 202359 A	26-11-1986	US	4687663 A	18-08-1987
		AU	580076 B	22-12-1988
		BR	8503355 A	09-12-1986
		CA	1257545 A	18-07-1989
		DE	3587725 D	24-02-1994
		DE	3587725 T	28-04-1994
		GR	860726 A	21-03-1986
		JP	1463004 C	28-10-1988
		JP	61271214 A	01-12-1986
		JP	63007522 B	17-02-1988
		US	4983379 A	08-01-1991
		ZA	8505018 A	26-02-1986
		US	4849213 A	18-07-1989
EP 564672 B	13-10-1993	EP	0564672 A	13-10-1993
		AT	139451 T	15-07-1996
		DE	59206619 D	25-07-1996
		WO	9319792 A	14-10-1993
		JP	6507822 T	08-09-1994
		US	5827820 A	27-10-1998
EP 704199 A	03-04-1996	CA	2165209 A	02-11-1995
		CN	1128946 A	14-08-1996
		WO	9528906 A	02-11-1995
		JP	8000709 A	09-01-1996
		US	5728681 A	17-03-1998